

Posudek školitele k disertační práci Mgr. Tomáše Zimmermanna

“ Theoretical description of the metal-ion interactions with models of amino acids and oligopeptides. “

Předkládaná práce se zabývá studiem koordinačních parametrů (geometrických, energetických a elektronových) komplexů hydratované cisplatiny se síru-obsahujícími aminokyselinami cysteinem a metioninem a procesu hydratace komplexů satraplatiny, jejich derivátů a metabolitů metodami kvantové chemie. Všechny tyto studie (v celkovém počtu 5) byly opublikovány popř. jsou v recenzním řízení a jedna práce se ještě dopisuje.

Na počátku doktorandského studia byly dokončeny a uzavřeny výpočty prováděné v době diplomové práce. Tato první etapa byla věnována strukturám komplexů cisplatiny hydratovaných do prvního a druhého stupně s aminokyselinami cysteinem a metioninem v plynné fázi. Studie „*Cisplatin Interaction with Cysteine and Methionine; theoretical DFT study*“ autorů Zimmermann T., Zeizinger M., Burda J. V. byla opublikována v prestižním mezinárodním časopise *J. Inorg. Biochem.*, 99 (2005), 2184-2196.

V následné etapě byl tento projekt rozšířen o sledování vlivu okolního prostředí, především solvatačních efektů a výpočtů pK_a . S použitím metody polarizovaného kontinua byly potvrzeny trendy nalezené pro reakce v plynné fázi s výjimkou upřednostnění vzniku κ^2S,O chelátu metioninu. V implicitním vodném prostředí jsou stabilnější κ^2N,O a κ^2S,N chelaty. (studie Zimmermann T., Chval Z., Burda J.V., *Cisplatin Interaction with Cysteine and Methionine in Aqueous Solution: Computational DFT/PCM Study*, *J. Phys. Chem. A* (2008) submitted)

Další článek z této serie se zabýval možností výpočtů pK_a a studiem reakčního mechanismu v závislosti na hodnotě pH prostředí. Tyto výpočty jsou zcela jedinečné a představují rozšíření možností porovnání experimentálních a výpočetních výsledků. (Zimmermann T., Burda J.V., *Computational study of reaction of cisplatin with cysteine and methionine at constant pH*, *J. Chem. Theory Comput.* (2008) submitted). Dalším významným rysem práce je snaha nalézt optimální atomové poloměry potřebné pro konstrukci kavit při výpočtech pomocí PCM metod.

Mimo tuto serii prací provedl Mgr. Zimmermann řadu výpočtů hydratace modifikovaných komplexů Pt(II) (článek Bradáč O., Zimmermann T., Burda J. V., *Comparison of the electronic properties, and thermodynamic and kinetic parameters*

of the aquation of selected platinum(II) derivatives with their anticancer IC50 indexes, J. Mol. Model., Online First (2008), 10.1007/s00894-008-0285-0) a hydratace modelů a metabolitů satraplatiny, tj. 6-kráte koordinované Pt(IV) (článek v přípravě a není uveden v seznamu publikovaných studií v PhD práci).

Dizertant byl během svého PhD studia nositelem grantového projektu GA UK č. 338/2005/B-CH/MFF: *Teoretické modelování interakcí platinových komplexů s aminokyselinami a oligopeptidy* a podílel se rovněž na řešení projektů MŠMT/NSF č. ME 517 a ME 784.

Dizertant přistupoval k řešení zadaných úkolů vždy velmi svědomitě, při zpracování výsledků vynikal značnou samostatností a pílí, a rovněž tvůrčím způsobem rozvíjel samotné zadání jednotlivých projektů. V současné době je na studijním pobytu ve skupině prof. Jiřího Vaníčka na Ecole polytechnique fédérale de Lausanne.

Závěrem bych chtěl konstatovat, že disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a navrhuji, aby mu byl udělen titul Philosophiae Doctor.

V Praze 14.7.2008

